

10.10.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

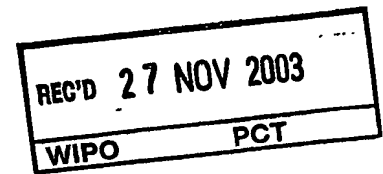
08 APR 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年 1 0 月 1 0 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 2 9 7 0 4 0  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 2 - 2 9 7 0 4 0 ]



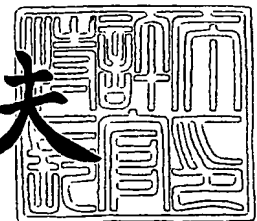
出 願 人                      独立行政法人産業技術総合研究所  
Applicant(s):                      東洋紡績株式会社  
   甲南化工株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 1 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 62202JP

【提出日】 平成14年10月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07H 15/203

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内

【氏名】 常盤 豊

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田2-1-1 株式会社東洋紡総合研究所内

【氏名】 北川 優

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内

【氏名】 楽 隆生

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市中川町5-2-1 甲南化工株式会社内

【氏名】 嶋川 博巳

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市中川町5-2-1 甲南化工株式会社内

【氏名】 戸谷 哲造

【特許出願人】

【識別番号】 301021533

【氏名又は名称】 独立行政法人産業技術総合研究所

【代表者】 吉川 弘之

## 【特許出願人】

【識別番号】 000003160

【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社

## 【特許出願人】

【識別番号】 391045392

【氏名又は名称】 甲南化工株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 館 泰光

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 13,860円

【その他】 国等以外のすべての者の持分の割合 0 6 6 / 1 0 0

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709328

【包括委任状番号】 0113737

【プルーフの要否】 要

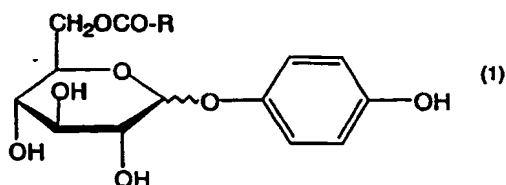
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アルブチンエステル化合物およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1) で表されるアルブチンエステル化合物。

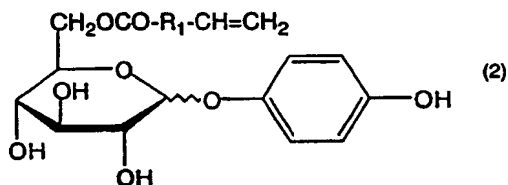
【化 1】



[式中、Rは疎水性基を示す。]

【請求項 2】 一般式 (2) で表される請求項 1 に記載のアルブチンエステル化合物。

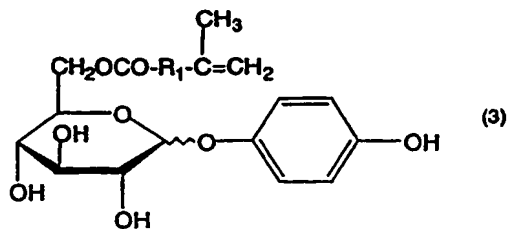
【化 2】



[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【請求項 3】 一般式 (3) で表される請求項 1 に記載のアルブチンエステル化合物。

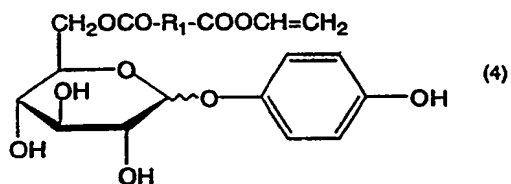
【化 3】



[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【請求項 4】 一般式 (4) で表される請求項 1 に記載のアルブチンエステル化合物。

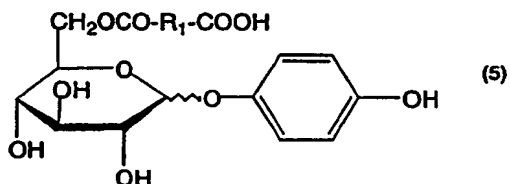
## 【化 4】



[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【請求項 5】 一般式 (5) で表される請求項 1 記載のアルブチンエステル化合物。

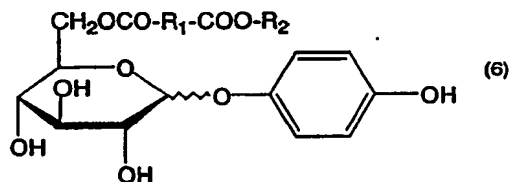
## 【化 5】



[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【請求項 6】 一般式 (6) で表される請求項 1 記載のアルブチンエステル化合物。

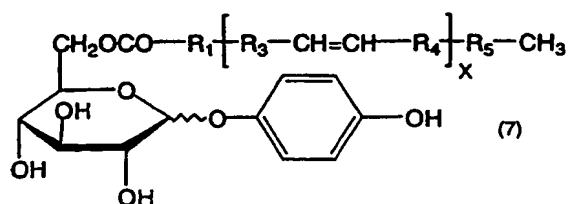
## 【化 6】



[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。 $\text{R}_2$ はアルキル基、又はアリール基を示す。]

【請求項 7】 一般式 (7) で表される請求項 1 記載のアルブチンエステル化合物。

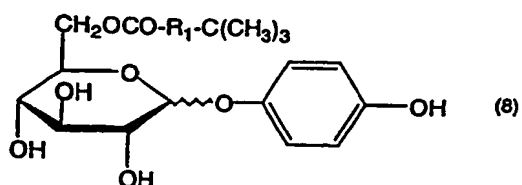
## 【化 7】



[式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ はそれぞれ単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。 $X$ は1～6の繰返し単位を示す。]

【請求項 8】一般式 (8) で表される請求項 1 記載のアルブチンエステル化合物。

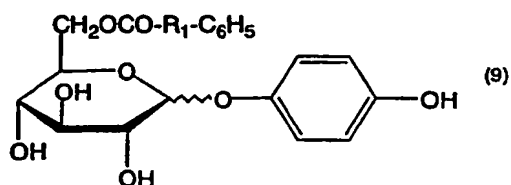
## 【化 8】



[式中、 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【請求項 9】一般式 (9) で表される請求項 1 記載のアルブチンエステル化合物。

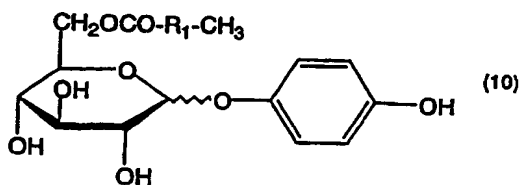
## 【化 9】



[式中、 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【請求項 10】一般式 (10) で表される請求項 1 記載のアルブチンエステル化合物。

## 【化 10】



[式中、 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

## 【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれかに記載のアルブチンエステル化合物の 1 種又は 2 種以上からなるチロシナーゼ阻害剤。

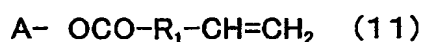
## 【請求項 12】

請求項 1～10 のいずれかに記載のアルブチンエステル化合物の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する皮膚外用剤。

## 【請求項 13】

下記一般式 (11)～(19) のいずれかで表されるカルボン酸誘導体と、アルブチンを、エステル化反応させることからなるアルブチンエステル化合物の製造方法。

## 【化 11】



[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

## 【化 12】



[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

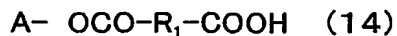
## 【化 13】





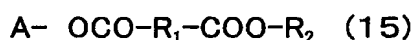
[式中、Aは水素、置換又は非置換アルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【化14】



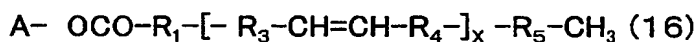
[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>はアルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【化15】



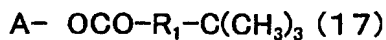
[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。R<sub>2</sub>はアルキル基、又はアリアル基を示す。]

【化16】



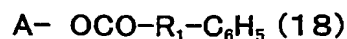
[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ単結合、アルキレン基又はアリーレン基を示す。Xは1～6の繰り返し単位を示す。]

【化17】



[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【化18】



[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

## 【化 19】



[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

## 【請求項 14】

酵素触媒存在下で行うことを特徴とする請求項 13 に記載のアルブチンエステル化合物の製造方法。

## 【請求項 15】

化学触媒存在下で行うことを特徴とする請求項 13 に記載のアルブチンエステル化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明はチロシナーゼ阻害活性を有する新規アルブチンエステル化合物及びその製造法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

アルブチンはチロシナーゼの阻害活性を持っており、化粧品などの分野において美白剤としてよく用いられている（例えば、非特許文献 1、2 及び 3 参照）。しかしながら、化粧品などの皮膚外用剤として用いる場合には、親水性が高く、皮膚吸収性が悪いなどの欠点があった。従って、疎水性を高めたアルブチン誘導体が望まれていた。

## 【0003】

アルブチン誘導体としては、脱色剤としてアルブチンのフェノール部分をエステル化したものが知られている（例えば、特許文献 1 参照）。また、脱色化粧料として、アルブチンの 6 位をヒドロキシエステル化した化合物が知られている（例えば、特許文献 2 参照）。

## 【0004】

さらに、リパーゼによるアルブチンとケイ皮酸ビニルのエステル交換反応によって、アルブチンの6位が位置選択的にエステル化された化合物も報告されている（例えば、非特許文献4参照）。しかしながら、いずれの化合物もチロシナーゼ阻害作用に起因する美白効果については明確になっておらず、未だ満足のいく誘導体は得られていない。

【0005】

【特許文献1】

特開平11-71225号公報

【0006】

【特許文献2】

特開平5-194181号公報

【0007】

【非特許文献1】

薬学雑誌、112（4）、pp. 276-282、1992

【0008】

【非特許文献2】

薬学雑誌、115（8）、pp. 626-632、1995

【0009】

【非特許文献3】

バイオインダストリー、11（4）、206、1994

【0010】

【非特許文献4】

バイオサイエンス バイオテクノロジー アンド バイオケミストリー (Bioscience Biotechnology and Biochemistry)、61、11、pp. 1926-1928、1997

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、チロシナーゼ阻害活性がアルブチンに比べて有意に高く、かつ、皮膚吸収性の向上したアルブチンエステル化合物及びその製造方法を提供すること

を主な目的とする。

【0012】

【問題を解決するための手段】

本発明は、上記課題を解決することを主な目的として鋭意研究を重ねた結果、アルブチンの6位に疎水性置換基を導入することにより、阻害活性がアルブチンに比べて高まることを見出し、更に検討を重ねて本発明を開発するに至った。

【0013】

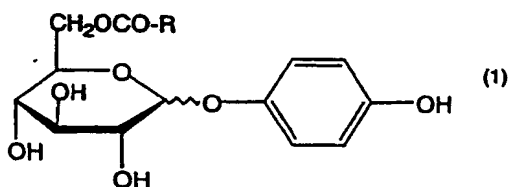
即ち、本発明は次の事項に関する。

【0014】

1. 一般式(1)で表されるアルブチンエステル化合物。

【0015】

【化20】



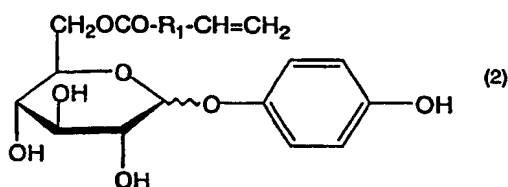
【0016】

[式中、Rは疎水性基を示す。]

2. 一般式(2)で表される1に記載のアルブチンエステル化合物。

【0017】

【化21】



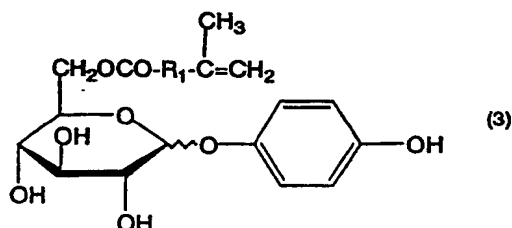
【0018】

[式中、R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

3. 一般式(3)で表される1に記載のアルブチンエステル化合物。

【0019】

【化 2 2】



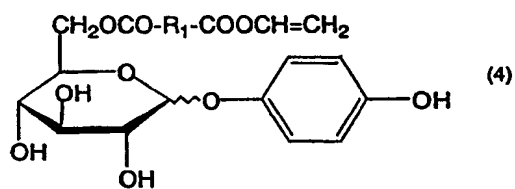
【0020】

[式中、 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

4. 一般式 (4) で表される 1 記載のアルブチンエステル化合物。

【0021】

【化 2 3】



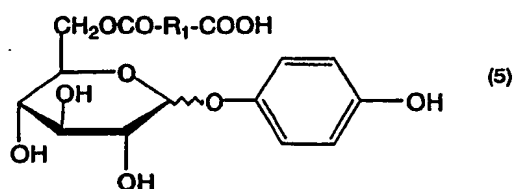
【0022】

[式中、 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

5. 一般式 (5) で表される 1 記載のアルブチンエステル化合物。

【0023】

【化 2 4】



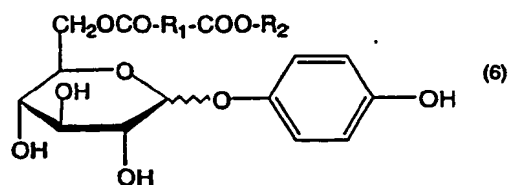
【0024】

[式中、 $R_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

6. 一般式 (6) で表される 1 記載のアルブチンエステル化合物。

【0025】

【化25】



【0026】

[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。 $\text{R}_2$ はアルキル基、又はアリール基を示す。]

7. 一般式(7)で表される1記載のアルブチンエステル化合物。

【0027】

【化26】



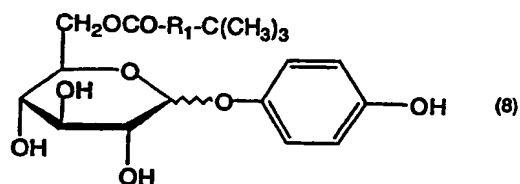
【0028】

[式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ はそれぞれ単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。 $x$ は1~6の繰り返し単位を示す。]

8. 一般式(8)で表される1記載のアルブチンエステル化合物。

【0029】

【化27】



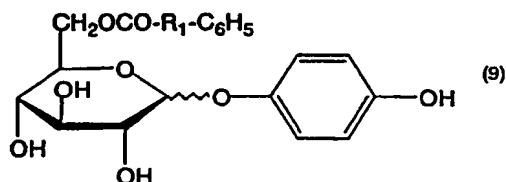
【0030】

[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

9. 一般式(9)で表される1記載のアルブチンエステル化合物。

【0031】

【化28】



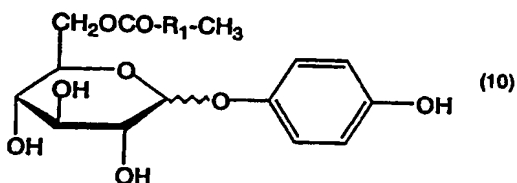
【0032】

[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

10. 一般式(10)で表される1記載のアルブチンエステル化合物。

【0033】

【化29】



【0034】

[式中、 $\text{R}_1$ は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

11. 1～10のいずれかに記載のアルブチンエステル化合物の1種又は2種以上からなるチロシナーゼ阻害剤。

【0035】

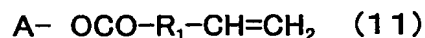
12. 1～10のいずれかに記載のアルブチンエステル化合物の1種又は2種以上を有効成分として含有する皮膚外用剤。

【0036】

13. 下記一般式(11)～(19)のいずれかで表されるカルボン酸類と、アルブチンを、エステル化反応させることからなるアルブチンエステル化合物の製造方法。

【0037】

【化 30】



【0038】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【0039】

【化 31】



【0040】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【0041】

【化 32】

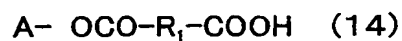


【0042】

[式中、Aは水素、置換又は非置換アルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【0043】

【化 33】



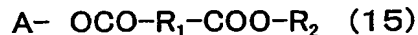
【0044】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>はアルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【0045】



## 【化 3 4】

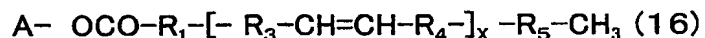


## 【0046】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。R<sub>2</sub>はアルキル基、又はアリール基を示す。]

## 【0047】

## 【化 3 5】

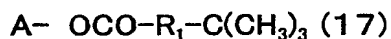


## 【0048】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ単結合、アルキレン基又はアリーレン基を示す。Xは1～6の繰り返し単位を示す。]

## 【0049】

## 【化 3 6】

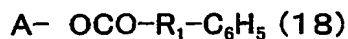


## 【0050】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

## 【0051】

## 【化 3 7】



## 【0052】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

【0053】

【化38】

A- OCO-R<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub> (19)

【0054】

[式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。]

14. 酵素触媒存在下で行うことを特徴とする13に記載のアルブチンエステル化合物の製造方法。

【0055】

15. 化学触媒存在下で行うことを特徴とする13に記載のアルブチンエステル化合物の製造方法。

【0056】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を更に具体的に説明する。

【0057】

本発明のアルブチンエステル化合物は、アルブチンの6位に疎水性基を導入した化合物である。具体的には、一般式(1)～(10)で表される化合物である。

【0058】

アルブチンエステル化合物の製造方法

本発明のアルブチンエステル化合物は、例えば、以下のような方法によって製造することができる。

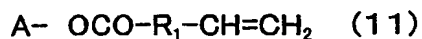
【0059】

一般式(2)の化合物

一般式(2)の化合物は、アルブチンに、下記一般式(11)のカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

【0060】

## 【化39】



## 【0061】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。

## 【0062】

アルキレン基の炭素数は1～16、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

## 【0063】

一般式(11)で表されるカルボン酸誘導体としては、例えば、アクリル酸誘導体、10-ウンデシレン酸誘導体等を挙げることができる。

## 【0064】

一般式(3)の化合物

一般式(3)の化合物は、アルブチンに下記一般式(12)のカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

## 【0065】

## 【化40】



## 【0066】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。

## 【0067】

アルキレン基の炭素数は1～16、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等

の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

#### 【0068】

一般式(12)で表されるカルボン酸誘導体としては、例えば、メタアクリル酸誘導体などを挙げることができる。

#### 【0069】

##### 一般式(4)の化合物

一般式(4)の化合物は、アルブチンに下記一般式(13)のジカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

#### 【0070】

##### 【化41】



#### 【0071】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。

#### 【0072】

アルキレン基の炭素数は1～16、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

#### 【0073】

一般式(13)で表されるジカルボン酸誘導体としては、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スペリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ノナンジカルボン酸、ドデカンジカルボン酸等の脂肪族ジカルボン酸、(オルト、メタ、パラ)フタル酸から誘導される誘導体、例えばアジピン酸ジビニル等を挙げることができる。

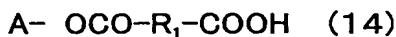
## 【0074】

一般式(5)の化合物

一般式(5)の化合物は、アルブチンに下記一般式(14)のジカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

## 【0075】

## 【化42】



## 【0076】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。

## 【0077】

アルキレン基の炭素数は6～21、好ましくは8～12であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

## 【0078】

一般式(14)で表されるジカルボン酸誘導体としては、具体的には、ジカルボン酸としてはスペリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ノナンジカルボン酸、ドデカンジカルボン酸等の脂肪族ジカルボン酸、(オルト、メタ、パラ)フタル酸から誘導されるもの等を挙げることができる。

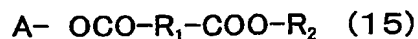
## 【0079】

一般式(6)の化合物

一般式(6)の化合物は、アルブチンに、下記一般式(15)のジカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

## 【0080】

## 【化 4 3】



## 【0081】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。R<sub>2</sub>はアルキル基、又はアリール基を示す。

## 【0082】

アルキレン基の炭素数は1～16、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

## 【0083】

R<sub>2</sub>はアルキル基、アリール基を示す。アルキル基の炭素数は1～16、好ましくは2～8である。具体的には、メチル、エチル等の直鎖のアルキル基、イソプロピル基等の分岐鎖を有するアルキル基が挙げられる。アリール基としては、フェニル基等を挙げることができる。

## 【0084】

一般式(15)で表されるジカルボン酸誘導体としては、具体的には、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スペリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ノナンジカルボン酸、ドデカンジカルボン酸等の脂肪族ジカルボン酸、(オルト、メタ、パラ)フタル酸から誘導されるもの等を挙げることができる。

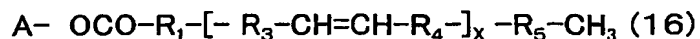
## 【0085】

一般式(7)の化合物

一般式(7)の化合物は、アルブチンに下記一般式(16)のカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

## 【0086】

## 【化 4 4】



## 【0087】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ単結合、アルキレン基又はアリーレン基を示す。Xは1～6の繰り返し単位を示す。

## 【0088】

アルキレン基の炭素数は1～21、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

## 【0089】

一般式(16)で表されるカルボン酸誘導体としては、具体的には、デセン酸、ミリストレイン酸、ペンタデセン酸、パルミトレイン酸、ヘキサデカトリエン酸、ヘプタデセン酸、ヘプタデカジエン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、γ-リノレン酸、オクタデカテトラエン酸、イコセン酸、イコサジエン酸、イコサトリエン酸、イコサテトラエン酸、アラキドン酸、イコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサジエン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコセン酸から誘導されるもの等を挙げることができる。

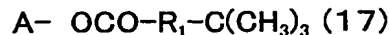
## 【0090】

一般式(8)の化合物

一般式(8)の化合物は、エステル交換触媒の存在下、アルブチンに下記一般式(17)のカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

## 【0091】

## 【化 4 5】



## 【0092】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基、 $R_1$  は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。

## 【0093】

アルキレン基の炭素数は1～16、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

## 【0094】

一般式(17)で表されるカルボン酸誘導体としては、具体的には、ピバリン酸から誘導されるものを挙げることができる。

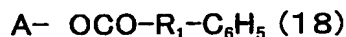
## 【0095】

一般式(9)の化合物

一般式(9)の化合物は、アルブチンに下記一般式(18)のカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

## 【0096】

## 【化 4 6】



## 【0097】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。 $R_1$  は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。

## 【0098】

アルキレン基の炭素数は1～16、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等



の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

#### 【0099】

一般式(18)で表されるカルボン酸誘導体としては、具体的には、ベンゾイル酸から誘導されるものを挙げることができる。

#### 【0100】

##### 一般式(10)の化合物

一般式(10)の化合物は、エステル交換触媒の存在下、アルブチンに下記一般式(19)のカルボン酸誘導体を反応させることによって合成することができる。

#### 【0101】

##### 【化47】



#### 【0102】

式中、Aは水素、置換又は非置換のアルキル基又はビニル基を示す。R<sub>1</sub>は単結合、アルキレン基、又はアリーレン基を示す。

#### 【0103】

アルキレン基の炭素数は1～16、好ましくは2～8であって、その形状は直鎖状、分岐状、環状など特に限定されない。具体的には、メチレン、エチレン等の直鎖のアルキレン基、エチルエチレン、イソプロピレン等の分岐鎖を有するアルキレン基等を挙げることができる。アリーレン基としてはフェニレン基等を挙げることができる。

#### 【0104】

一般式(19)で表されるカルボン酸としては、具体的には、酪酸、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、ヘプタデカン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸から誘導されるもの等を挙げることができる。

## 【0105】

上記の方法において、アルブチンと、カルボン酸誘導体とのエステル化反応は、酵素触媒存在下又は化学触媒存在下で行うことが好ましい。

## 【0106】

酵素触媒としては、例えば、リパーゼ、プロテアーゼ、エステラーゼ等、従来公知のものを使用することができる。より具体的には、シュードモナスセパシア (*Pseudomonas cepacia*) 由来のリパーゼ、カンジダアンテクティカ (*Candida antarctica*) 由来のリパーゼ、バチルスサブチリス (*Bacillus subtilis*) 由来のプロテアーゼやストレプトマイセス エスピー (*Streptomyces sp.*) 由来のプロテアーゼ等を挙げることができる。このうち特にバチルスサブチリス (*Bacillus subtilis*) 由来のプロテアーゼを用いることが好ましい。

## 【0107】

化学触媒としては、例えば、酸、アルカリ、ピリジン誘導体等の従来公知のものを使用することができる。より具体的には、例えば、p-トルエンスルホン酸、ナトリウムアルコキシド、チタニウムアルコキシド、ジメチルアミノピリジン、塩酸、硫酸、酢酸亜鉛、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ジシクロヘキシルカルバミン等を挙げることができる。

## 【0108】

前記の酵素触媒を用いてアルブチンエステルを製造する場合、反応温度は0~100℃、好ましくは30~50℃である。反応時間は、1~340時間、好ましくは24~170時間である。

## 【0109】

溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトン、ジオキサン等を単独または2種類以上組み合わせて用いることができる。また、原料となるビニルエステル自体を溶媒として使用することも可能である。

## 【0110】

反応溶媒中のアルブチンの濃度は1~40重量%、好ましくは1~10重量%である。また、酵素の使用割合は、反応溶媒に対して、0.1~20重量%、好ましくは0.1

～1重量%である。アルブチン1モルに対して、ビニルエステルを0.5～10モル、好ましくは、1～5モル程度使用するのが好ましい。

#### 【0111】

前記の化学触媒を用いてアルブチンエステルを製造する場合、反応温度は0～100℃、好ましくは40～50℃である。反応時間は、1～48時間、好ましくは1～24時間である。

#### 【0112】

溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトン、ジオキサンを単独または2種類以上組み合わせて用いることができる。

#### 【0113】

反応溶媒中のアルブチンの濃度は1～40重量%、好ましくは1～10重量%である。また、化学触媒の使用割合は、反応溶媒に対して、0.1～5重量%、好ましくは0.1～1重量%である。アルブチン1モルに対して、ビニルエステルを0.5～10モル、好ましくは、1～5モル程度使用するのが好ましい。

#### 【0114】

これらの反応後、従来公知の適当な分離精製処理を施して、反応生成物から、アルブチンの6位に疎水性基が導入された化合物を分離することによって、本発明のアルブチンエステル化合物を取得することができる。

#### 【0115】

上記の方法においては、酵素触媒存在下の反応が、アルブチンの6位の選択性に優れる点から、好適である。特に、バチルスサブチリス (*Bacillus subtilis*) 由来のプロテアーゼを用いる反応が好ましい。

#### 【0116】

##### チロシナーゼ阻害剤

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、上述の一般式(1)～(10)に記載のアルブチンエステル化合物のいずれかの化合物、またはそれらの2種以上の混合物からなる。

#### 【0117】

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、上記化合物自体又は適当な担体と混合したも

のを一般に公知の方法に従って製剤化して得ることができる。

#### 【0118】

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、化粧品、皮膚外用剤、医薬、食品、魚介類養殖用飼料等に配合したり、食品の処理に使用したりすることができる。例えば、化粧品に配合して美白作用を有する化粧品として用いることができる。また、メラニンの生成による変色を起こしやすい食品の変色防止等のため、その食品に添加したり表面処理に使用したりすることができる。

#### 【0119】

##### 皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、上述の一般式(1)～(10)で表されるアルブチンエステル化合物の1種又は2種以上を有効成分として含有しており、美白作用を有する皮膚外用剤などとして用いることができる。

#### 【0120】

皮膚外用剤には、他に一般に用いられる各種成分、例えば、水性成分、粉末成分、保湿剤、界面活性剤、防腐剤、増粘剤、紫外線吸収剤及び香料等を配合して、公知の製剤技術を用いて製造することができる。

#### 【0121】

皮膚外用剤の剤型としては、例えば、軟膏剤、クリーム、乳液、リニメント剤及びローション剤等を挙げることができる。

#### 【0122】

本発明の皮膚外用剤においては、アルブチンエステル化合物を製剤中に、0.001～10%重量%、好ましくは、0.005～5%含有するように調製する。

#### 【0123】

また適用方法は、例えば、顔、首、腕及び手等のシミ、ソバカス等のでき易い部位もしくは患部、日焼けし易い部位もしくは日焼けした部位等に、1日1回乃至数回、適当量塗布すれば良い。

#### 【0124】

##### **【実施例】**

次に本発明を実施例により更に詳細に説明する。

## 【0125】

## 実施例1

アルブチン6.8g、10-ウンデシレン酸ビニルエステル21g、水3.8gを含むジメチルホルムアミド72.6mlにバチルスサブチリス (Bacillus subtilis) 由来のプロテアーゼ0.5g (ナガセケムテックス社製) を添加し、30℃、130rpmにて一週間攪拌した。変換率は80%であった。生成物をTLCで調べたところ、ほぼモノエステルのみが生成していることが分かった。酵素反応液をろ過して、酵素粉末を除去した後、反応液を減圧濃縮しDMFを除去した。これをシリカゲル100gを充填したカラムに添加し、クロロホルム：メタノール (8:1) で溶出し、生成物を集め、濃縮し、6-O-(10-ウンデシレノイル)アルブチンの結晶を得た。収率は62%であった。13C-NMR:  $\delta$  101.6 (C1), 76.4 (C2), 73.2 (C3), 70.1 (C4), 73.7 (C5), 63.4 (C6), 115.5, 117.7, 150.2 152.4 (phenol), 172.8 (C=O), 114.6, 138.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 24.4, 28.3, 28.5, 28.7, 33.2, 33.6 (CH<sub>2</sub>) Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> (438) : C, 63.01; H, 7.76, Found: C, 63.16; H, 7.75.

同様の方法で、各種脂肪族カルボン酸ビニルとアルブチンのバチルスサブチリス (Bacillus subtilis) 由来のプロテアーゼ存在下での反応を行った。その結果を表1に示す。

## 【0126】

【表 1】

表 1 *Bacillus subtilis* 由来プロテアーゼによるアルブチンエステル合成

脂肪酸カルボン酸ビニル	生成物	収率 (%)
アクリル酸ビニル	6-O-アクロイルアルブチン	85
メタアクリル酸ビニル	6-O-メタアクロイルアルブチン	91
ジビニルアジピン酸	6-O-ビニルアジポイルアルブチン	95
アジピン酸ビニル	アルブチン 6-O-アジピン酸エステル	75
メチルアジピン酸ビニル	6-O-メタアジポイルアルブチン	70
デセン酸ビニル	6-O-デセノイルアルブチン	92
オレイン酸ビニル	6-O-オレオイルアルブチン	82
ヒパリン酸ビニル	6-O-ヒバリノイルアルブチン	75
ベンゾイル酸ビニル	6-O-ベンゾノイルアルブチン	72
酪酸ビニル	6-O-ブタイルアルブチン	86
ラウリン酸ビニル	6-O-ラウロイルアルブチン	80
ステアリン酸ビニル	6-O-ステアロイルアルブチン	73

## 【0127】

## 実施例 2

アルブチン2.8g、アジピン酸ジビニル9.5gをピリジン40.5mlに溶解し、ストレプトマイセス エスピー (*Streptomyces* sp.) 由来のアルカリ性プロテアーゼ5g (東洋紡績社製) を添加し、30℃、130rpmにて4日間攪拌した。生成物をTLCで調べたところ、モノエステルのみが生成していることが分かった。酵素反応液をろ過して、酵素粉末を除去した後、反応液を減圧濃縮しピリジンを除去した。これをシリカゲル100gを充填したカラムに添加し、ヘキサン：酢酸エチルエステル (4:1) で溶出し、生成物を集め、濃縮し、6-O-(ビニルアジポイル)アルブチンの結晶を得た。単離収率は85%であった。H-NMR:  $\delta$  1.556 (4H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.320 (2H, m,  $-\text{COCH}_2-$ ), 2.430 (2H, t,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 3.12-3.29 (3H, m, H-2,3,4), 3.508 (1H, m, H-5), 4.070 (1H, q, H-6), 4.310 (1H, dd, H-6), 4.640 (1H, dd,  $=\text{CH}_2$ ), 4.675 (1H, d, H-1), 4.900 (1H, dd,  $=\text{CH}_2$ ), 5.11-5.32 (3H, m, OH-2,3,4), 6.66 (2H, m,  $\phi$ ), 6.83 (2H, m,  $\phi$ ), 7.21 (1H, q,  $-\text{CH}=\text{}$ )  
DMF、DMSO、N-メチル-2-ピロリドン中でも実施例2と同様の反応条件で反応を行った。原料アルブチンは速やかにエステル化され、TLC分析からこれらの溶媒中

ではモノエステルが主生成物として検出されたが、ピリジン中と異なり、ジ、トリ、テトラエステルも生成することが分かった。

### 【0128】

#### 実施例 3

アルブチン6.8g、10-ウンデシレン酸ビニルエステル21gを含む76.2mlに4-ピロリジノピリジン1g（和光純薬社製）を添加し、80℃、130rpmにて24時間撹拌した。生成物をTLCで調べたところ、モノ、ジ、トリ、ポリエステルが生成していることが分かった。反応液を減圧濃縮しDMFを除去した。これをシリカゲル100gを充填したカラムに添加し、クロロホルム：メタノール（8:1）で溶出し、モノエステルを集め、濃縮し、6-O-(10-ウンデシレノイル)アルブチンの結晶を得た。収率は10%であった。13C-NMR:  $\delta$  101.6 (C1), 76.4 (C2), 73.2 (C3), 70.1 (C4), 73.7 (C5), 63.4 (C6), 115.5, 117.7, 150.2 152.4 (phenol), 172.8 (C=O), 114.6, 138.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 24.4, 28.3, 28.5, 28.7, 33.2, 33.6 (CH<sub>2</sub>) Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> (438) : C, 63.01; H, 7.76, Found: C, 63.06; H, 7.81.

同様の方法で、各種脂肪族カルボン酸ビニルとアルブチンの4-ピロリジノピリジン存在下での反応を行った。結果を表2に示す。

### 【0129】

【表 2】

表 2 4-ピロリジノピリジンによるアルブチンエステル合成

脂肪酸カルボン酸ビニル	生成物	収率 (%)
アクリル酸ビニル	6-O-アクロイルアルブチン	30
メタアクリル酸ビニル	6-O-メタアクロイルアルブチン	22
ジビニルアジピン酸	6-O-ビニルアジポイルアルブチン	33
アジピン酸ビニル	アルブチン 6-O-アジピン酸エステル	12
メチルアジピン酸ビニル	6-O-メタアジポイルアルブチン	22
デセン酸ビニル	6-O-デセノイルアルブチン	33
オレイン酸ビニル	6-O-オレオイルアルブチン	43
ヒバリン酸ビニル	6-O-ヒバリノイルアルブチン	23
ベンゾイル酸ビニル	6-O-ベンゾノイルアルブチン	22
酪酸ビニル	6-O-ブタイルアルブチン	48
ラウリン酸ビニル	6-O-ラウロイルアルブチン	40
ステアリン酸ビニル	6-O-ステアロイルアルブチン	41

## 【0130】

## 実施例 4

アルブチン0.3g、アジピン酸ジビニル1gをDMF4mlに溶解し、ジメチルアミノピリジン10mgを添加し、80℃で3時間攪拌した。生成物をTLCで調べたところ、モノ、ジ、トリ、テトラエステルが生成していることが分かった。反応液を減圧濃縮しDMFを除去した。これをシリカゲル100gを充填したカラムに添加し、クロロホルム：メタノール（8:1）で溶出し、モノエステルを集め、濃縮し、6-O-(ビニルアジポイル)アルブチンの結晶を得た。収率は21%であった。

## 【0131】

## 評価

本発明のアルブチンエステル化合物のチロシナーゼ阻害活性について、プロリンを用いた方法で測定した (Analytical Biochemistry, 179, 375-381, 1989)。pH7.5の0.1Mリン酸緩衝液に溶解した0.749MのL-プロリン40 $\mu$ l、0.037Mの1,2-ジヒドロキシベンゼン40 $\mu$ l、実施例1で得られた種々の濃度の6-O-(10-ウンデシレノイル)アルブチン溶液1.41mlを吸光度用キュベット中で攪拌した。ついで、350(g/ml)のチロシナーゼ (マッシュルーム由来、SIGMA) 溶液を10 $\mu$ l加え、攪



拌下、吸光度の変化を10秒間525nmで測定した。結果を図1に示す。

#### 【0132】

図1の結果に示されるように、アルブチンの6位の炭素における水酸基がエステル化された化合物のチロシナーゼ阻害活性は、アルブチンに比べて顕著に向上していることが明らかとなった。

#### 【0133】

##### 【発明の効果】

本発明においては、アルブチンの6位の水酸基に疎水性基を導入することで、チロシナーゼ阻害活性をアルブチンと比較して顕著に高めることができた。

#### 【0134】

また、本発明の化合物は、疎水性基を導入することで皮膚吸収性が向上している。更に、糖エステル構造に基づくと考えられる幅広い抗菌作用、フェノール性水酸基に基づくと考えられるラジカル消去能、並びにエステル部の疎水性とアルブチン部の親水性に基づくと考えられる界面活性作用も有する。

#### 【0135】

これらの性質により、本発明の化合物は、化粧品、皮膚外用剤、添加剤等として、化粧品や医薬分野において有用に使用することができる。

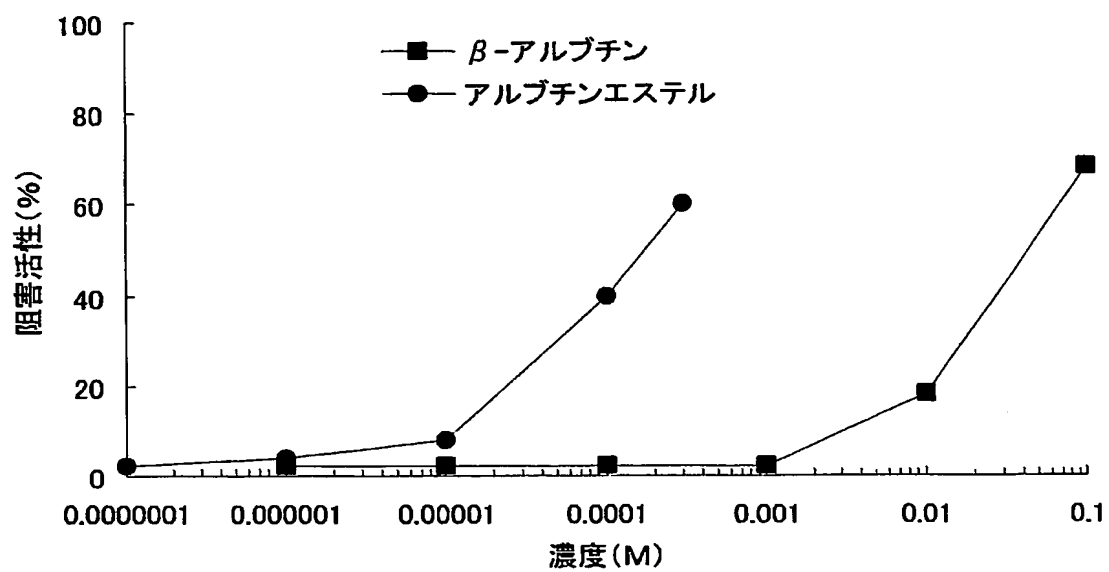
##### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

図1は試験例で行われたチロシナーゼ阻害活性の評価を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたチロシナーゼ阻害活性を有する化合物並びにその製造方法を提供すること。

【解決手段】 アルブチンの6位の水酸基に疎水性基を有するアルブチンエステル化合物。

【選択図】 図 1

特願 2 0 0 2 - 2 9 7 0 4 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 3 0 1 0 2 1 5 3 3 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 4 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区霞が関 1 - 3 - 1

氏 名

独立行政法人産業技術総合研究所

特願 2 0 0 2 - 2 9 7 0 4 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 1 6 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 2 番 8 号

氏 名

東洋紡績株式会社

特願 2002-297040

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[391045392]

1. 変更年月日

1991年 6月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府高槻市中川町5番21号

氏 名

甲南化工株式会社